

БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ *TRICHODERMA LIXII* (PAT.)

Н.Е. Павловская

д.б.н., профессор, зав. кафедрой биотехнологии,
Орловский государственный аграрный университет имени Н.В. Парахина
E-mail: ninel.pavlovskaya@yandex.ru

И.А. Гнеушева

к.т.н., доцент, кафедра биотехнологии,
Орловский государственный аграрный университет имени Н.В. Парахина
E-mail: obc1-2010@mail.ru

А.В. Лушников

науч. сотрудник, ЦКП «Орловский региональный центр сельскохозяйственной биотехнологии»,
Орловский государственный аграрный университет имени Н.В. Парахина
E-mail: alex_de-vil@mail.ru

О.А. Маркина

ст. преподаватель кафедры биотехнологии,
Орловский государственный аграрный университет имени Н.В. Парахина
E-mail: olya-olga-markina@yandex.ru

Приведены результаты экспериментальных исследований по оценке бактериостатического эффекта 8 фракций низкомолекулярных соединений с m/z 427–578 $[M+H^+]$ из биомассы мицелия *Trichoderma lixii* (Pat.) P. Chaverri (2001) в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Показана способность отдельных фракций проявлять среднюю и высокую бактериостатическую активность в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Отмечен отсроченный лизис клеток мицелия при воздействии на *A. niger* ATCC 64028. На тест-объекте *M. parafortuitum* ATCC 6842 бактериостатический эффект метаболитов обусловлен ингибированием серин-треониновых протеинкиназ и F_0F_1 -АТФ-синтетазы.

Ключевые слова: *Trichoderma lixii* (Pat.), бактериостатические метаболиты, антимикробная активность, серин-треониновые протеинкиназы, F_0F_1 -АТФ-синтетазы.

Для цитирования: Павловская Н.Е., Гнеушева И.А., Лушников А.В., Маркина О.А. Бактериостатический эффект низкомолекулярных соединений *Trichoderma lixii* (Pat.). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(2):29–34. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-02-05>

Анаморфным грибам рода *Trichoderma* (*Fungi*, *Dikarya*, *Ascomycota*, *Pezizomycotina*, *Sordariomycetes*, *Hypocreomycetidae*, *Hypocreales*, *Hypocreaceae*) в последнее время уделяется особое внимание биотехнологов мира [1, 2]. Грибы секретируют биологически активные соединения различной химической природы с ростостимулирующим, антимикробным, цитотоксическим и антипротозойным действиями [3]. Многие современные исследования показали перспективность использования высокомолекулярных антимикробных соединений (пептаиоболов) некоторых штаммов *Trichoderma* spp. [4]. Споры и клетки микромицета активно используются в качестве биологических пестицидов в борьбе с фитопатогенными грибами на различных культурах [5, 6].

Чаще всего продуцентом действующего вещества биологических препаратов для защиты

растения является *Trichoderma harzianum*. В 2015 г. систематика этого вида была пересмотрена и стала включать в себя 14 подвидов [7]. Среди них *Trichoderma lixii* (Pat.) P. Chaverri (2001), телеоморфа *Trichoderma harzianum*, данных об антимикробной активности биологически активных соединений которых в научных исследованиях нет.

В результате проведенного авторами первичного скрининга антимикробной активности некоторых микромицетов рода *Trichoderma* у штамма *Trichoderma lixii* (Pat.) P. Chaverri (2001) обнаружена способность синтезировать бактериостатические метаболиты в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, пригодных для использования в составе биопротекторной продукции.

Цель исследования – изучить способность отдельных биологически активных

соединений из мицелия *Trichoderma lixii* (Pat.) P. Chaverri (2001) проявлять антимикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибов и предположить механизм их действия по способности ингибировать серин-треониновые протеинкиназы и F₀F₁-АТФ-синтетазы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Гриб был выделен в 2015 г. из вермикомпоста (биогуруса) методом посева суспензий на плотные

TGAGGAAGTAAAAGTCGTAACAAGGTCTCCGTTGGTGAACCAGCGGAGGGATCATTACCGAGTTT
ACAACtCCCAAACCCAATGTGAACGTTACCAAACCTGTTGCCTCGGCCGG-
GATCTCTGCCCGGGTGCCTCGCAGCCCCGGACCAAGGCGCCCGCGGAGGACCAACCAAAACCTC
TTATTGTATACCCCTCGCGGGTTTTTTTATAATCTGAGCCTTCTCGGCGCCTCTCGTAGGCGTTTC
GAAAATGAATCAAAACCTTTCAACAACGGATCTCTTGGTTCTGGCATCGATGAAGAACGCAGCGAA
ATGCGATAAGTAATGTGAATTGCAGAATTCAGTGAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCC
GCCAGTATTCTGGCGGGCATGCCTGTCCGAGCGTCAATTTCAACCCCTCGAACCCCTCCGGGGGGTTCG
GCGTTGGGGATCGGCCCTCCCTTAGCGGGTGGCCGTCTCCGAAATACAGTGGCGGTCTCGCCGCGAG
CCTCTCCTGCGCAGTAGTTTGCACACTCGCATCGGGAGCGCGGGCGCGTCCACAGCCGTTAAACACC
CAACTTCTGAAATGTtGACCTCGGATCAGGTAGGAATACCCGCTGAACTTAAGCATAT.

Сравнение нуклеотидных последовательностей генов исследуемого штамма с аналогичными в международной базе данных «Mycobank» (<http://www.mycobank.org/BioloMICSSequences>) позволило установить, что тестируемый штамм наиболее близок к *Trichoderma lixii* DAOM 231405 (99,8%), зарегистрированной в «GenBank» под номером AY605731.1 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/AY605731.1>).

Выращивание продуцента проводили на среде Чапека. Культивирование осуществляли поверхностным способом на плотной питательной среде в течение 15 суток при температуре 26 °С.

Биологически активные соединения экстрагировали этилацетатом (в соотношении 1:2) из дезинтегрированного ультразвуком мицелия микромицета. Экстракт концентрировали на роторном испарителе до < 0,5% растворителя при температуре 40 °С, давлении 1 атм; восстанавливали в 0,6 мл ацетонитрила, содержащего 0,1% ТФА, и анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе «Gilson», с колонкой «Ultrasphere ODS» (250×10; 5 мкм). Хроматографию проводили со скоростью потока 4 мл/мин в режиме элюирования с линейным градиентом от 100% А до 100% Б за 30 и 10 мин изократически при 100% Б, где: А – [Н₂О + 0,1%

питательные среды. После выделения чистой культуры штамма, определена его генетическая принадлежность при помощи ПЦР-амплификации со следующими праймерами: EF1-728F (5'-CATCGAGAAGTTCGAGAAGG-3'), TEF1-LLErev (5'-AACTTGCAGGCAATGTGG-3') [8], с последующим сравнением нуклеотидной идентичности с последовательностями, депонированными в международной базе данных «Mycobank» и «GenBank». Полученные последовательности представлены в формате FASTA:

ТФА]; Б – [СН₃CN + 0,1% ТФА]. Фракции коллекционировали по сигналу спектрофотометрического детектора при длине волны 275 нм и тестировали на антимикробную активность, а также на ингибирование серин-треониновых протеинкиназ и F₀F₁-АТФ-синтетаз.

Антимикробную активность фракций мицелиарного экстракта определяли методом диффузии в агар в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий *Mycobacterium parafortuitum* ATCC 6842, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus anthracis* СТИ-1, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, а также грибов *Aspergillus niger* ATCC 64028, *Candida albicans* ATCC 10231. Субингибирующие концентрации тестируемых соединений (данные по их подбору в отношении тест-объектов изучены ранее) – 3–100 мкл. Зону ингибирования роста регистрировали через 24 ч при 37 °С для бактерий и 48 ч при 26 °С для грибов. С целью контроля отсроченного лизиса применяли пролонгированную инкубацию: 36 и 60 ч соответственно.

Механизм антибактериального действия соединений исследовали по способности ингибировать серин-треониновые протеинкиназы и F₀F₁-АТФ-синтетазы по методике, разработанной в Государственном НИИ биосинтеза белковых ве-

ществ (Москва) [9]. Диско-диффузионным методом определяли зоны подавления роста *M. parafortuitum* ATCC 6842 канамицином при субингибирующих концентрациях тестируемых соединений для исключения их неспецифического цитотоксического эффекта [10]. После появления газона измеряли зоны ингибирования роста культур в 3–5 независимых повторах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После экстракции 15-суточного мицелия *T. Lixii* (Pat.) этилацетатом и очистки экстракта методом ВЭЖХ были получены 8 фракций низкомолекулярных соединений с m/z 427–578 $[M+H^+]$, соответствующих индивидуальным химическим веществам (рисунок).

В табл. 1 представлены данные по антимикробной активности комплекса низкомолекулярных соединений мицелия *T. lixii* (Pat.), а также отдельных фракций, в отношении исследуемых тест-объектов.

Из табл. 1 следует, что суммарный экстракт из мицелия *T. lixii* (Pat.) и его некоторые фракции проявляют среднюю и высокую бактериостатическую активность в отношении как грамотрицательных: Σ – $21 \pm 0,41$ мм ($p = 0,42$), 5 – $20 \pm 1,24$ мм ($p = 0,38$), 5a – $19 \pm 0,3$ мм ($p = 0,21$), 5b – $18 \pm 1,68$ мм ($p = 0,42$); так и грамположительных бактерий:

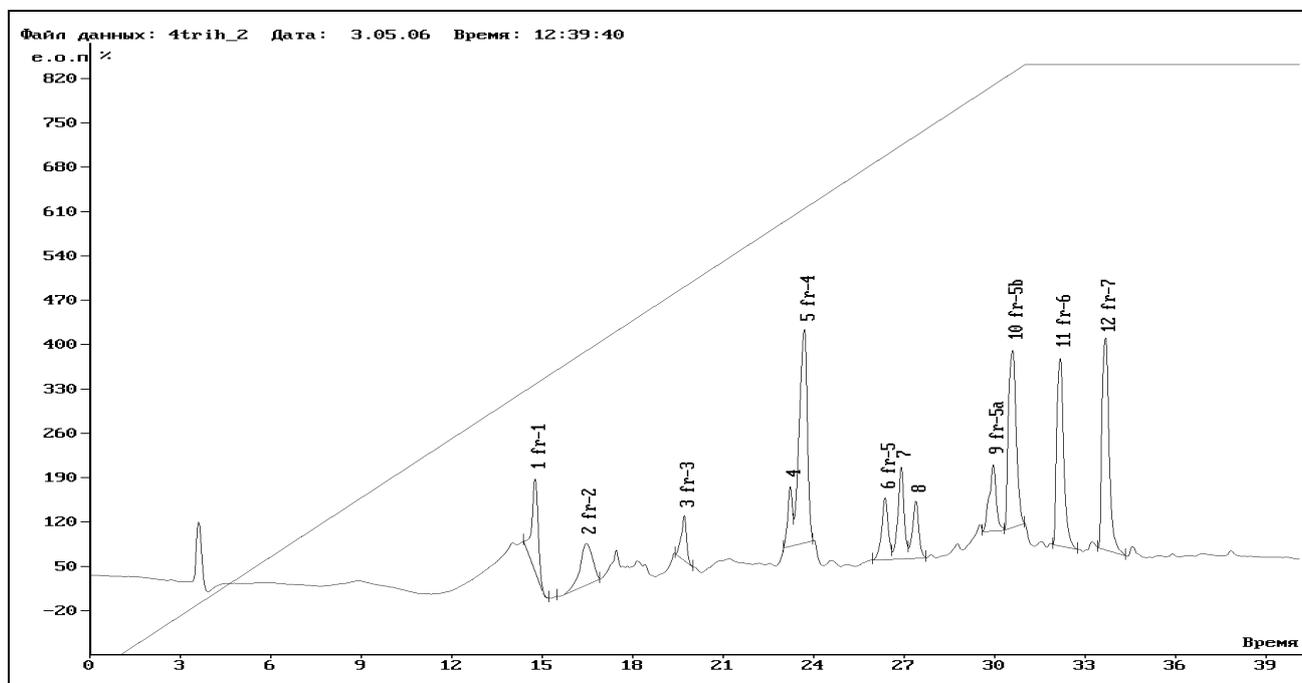
Σ – $22 \pm 0,62$ мм ($p = 0,28$), 5a – $15 \pm 1,17$ мм ($p = 0,44$), 5b – $13 \pm 0,61$ мм ($p = 0,32$).

В отношении грибов как тестируемые фракции, так и суммарный экстракт проявляют слабую активность. При воздействии на *A. niger* ATCC 64028 наблюдали отсроченный лизис клеток мицелия; к 48 часам в среднем зона подавления роста составила $13 \pm 3,48$ мм ($p = 0,38$), к 60 часам – $21 \pm 4,28$ мм ($p = 0,44$) с максимальным значением у фракции № 6 $27 \pm 0,51$ мм ($p = 0,22$). *C. albicans* ATCC 10231 устойчива ко всем соединениям.

M. parafortuitum ATCC 6842 средне чувствительна к суммарному экстракту $16 \pm 0,42$ мм ($p = 0,44$) и устойчива ко всем фракциям, кроме 5a – $12 \pm 0,1$ мм ($p = 0,04$) и 5b – $13 \pm 0,26$ мм ($p = 0,02$).

Вычислив коэффициент антибиотической активности, становится очевидно, что наибольший бактериостатический эффект наблюдается в случае постановки с суммарным экстрактом (18,3), активность фракций уменьшается в порядке: 5a>5b>5>7>4>2>6>3.

В табл. 2 представлены результаты тестирования ингибиторной активности низкомолекулярных соединений, а также отдельных фракций, полученных из мицелия *T. lixii* (Pat.), в отношении серин-треониновых протеинкиназ и F₀F₁-АТФ-синтетазы на примере тест-объекта *M. parafortuitum* ATCC 6842.



Результаты ВЭЖХ этилацетатного экстракта из биомассы мицелия *Trichoderma lixii* (Pat.)

Таблица 1. Антимикробная активность низкомолекулярных соединений из мицелия *T. lixii* (Pat.) в отношении исследуемых тест-объектов

№ фракции	Время инкубации, ч	Тест-объекты							Коэффициент антибиотической активности
		<i>M. parafortuitum</i> ATCC 6842	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>B. anthracis</i> СТИ-1	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>A. niger</i> ATCC 64028	
Ø зоны подавления роста ($\bar{X}_{cp} \pm \sigma$), мм; $n = 8$; $p < 0,5$									
2	48	6±0,29	12±0,25	12±0,40	14±0,15	14±0,58	6±0,00	15±0,31	11,4
	60	–	–	–	–	–	–	17±0,40	
3	48	6±0,15	6±0,23	12±0,42	15±0,21	14±0,21	6±0,00	6±0,36	9,9
	60	–	–	–	–	–	–	15±0,31	
4	48	6±0,12	6±0,15	13±0,31	18±0,32	16±0,10	6±0,00	15±0,35	12,1
	60	–	–	–	–	–	–	25±0,31	
5	48	6±0,17	6±0,11	12±0,15	21±0,25	19±0,21	6±0,00	17±0,36	13,2
	60	–	–	–	–	–	–	25±0,40	
5a	48	12±0,14	16±0,30	14±0,35	19±0,40	19±0,25	6±0,00	11±0,44	14,3
	60	–	–	–	–	–	–	17±0,38	
5б	48	13±0,26	14±0,45	13±0,35	20±0,12	17±0,31	6±0,00	12±0,44	14,1
	60	–	–	–	–	–	–	19±0,72	
6	48	6±0,17	12±0,70	14±0,21	17±0,26	17±0,19	6±0,00	16±0,45	10,3
	60	–	–	–	–	–	–	27±0,51	
7	48	6±0,16	12±0,15	11±0,25	16±0,56	15±0,28	6±0,00	18±0,45	12,4
	60	–	–	–	–	–	–	22±0,31	
Σ	48	16±0,42	22±0,06	23±0,38	21±0,59	21±0,26	6±0,00	13±0,67	18,3
	60	–	–	–	–	–	–	25±0,91	

Таблица 2. Результаты ингибиторной активности низкомолекулярных соединений из мицелия *T. lixii* (Pat.) – полуколичественный тест

№ фракции	Ингибирование серин-треониновых протеинкиназ	Ингибирование F ₀ F ₁ -АТФ-синтетаз
2	-	-
3	-	Есть (13,5)
4	-	Есть (8,5)
5	-	-
5a	Есть (8,5)	-
5б	Возможно	-
6	Возможно	-
7	-	-
Σ	Есть	Есть

Следует отметить, что низкомолекулярные соединения из мицелия *T. lixii* (Pat.) ингибируют серин-треониновые протеинкиназы и F₀F₁-АТФ-синтетазы тест-объекта *M. parafortuitum* ATCC 6842. Фракция 5a активна как ингибитор серин-треониновых протеинкиназ. Фракции 3 и 4 активны как ингибиторы F₀F₁-АТФ-синтетазы. Показано, что в основе механизма бактерицидного или бактериостатического действия низкомолекулярных антимикробных соединений лежит ингибирование серин-треониновых протеинкиназ (КФ 2.7.11.1), наиболее универсальных регуляторов жизнеспособности про- и эукариотических клеток. Молекулярный механизм ингибирования серин-треониновых протеинкиназ – конкурентное взаимодействие веществ с сайтом связывания АТФ [11]. Установлено, что серин-треониновые протеинкиназы играют важную роль в формировании вирулентности и патогенности у безвредных бактерий [12, 13].

Ингибирование F₀F₁-АТФ-синтетазы (КФ 3.6.3.14) является перспективной биомишенью при связывании их с лекарственными средствами. Вполне возможно, что взаимодействия между АТФ-синтетазой и другими ингибиторами, могут играть значительную роль в механизмах «апоптоза» в митохондриях бактерий [14].

Таким образом, исходя из анализа полученных экспериментальных данных, следует заключить, что из мицелия гриба *Trichoderma lixii* (Pat.) P. Chaverri (2001), телеоморфы *Trichoderma harzianum* этилацетатом экстрагируются низкомолекулярные соединения с m/z 427–578 [M+H⁺], бактериостатическое действие которых в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов исследовано впервые.

Выводы

1. Из 15-суточного мицелия гриба *Trichoderma lixii* (Pat.) P. Chaverri (2001) экстракцией этилацетатом и очисткой методом ВЭЖХ получены 8 фракций низкомолекулярных соединений с m/z 427–578 [M+H⁺], соответствующих индивидуальным химическим веществам, проявляющих умеренную и высокую бактериостатическую активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе патогенных (фракциями 5а и 5б зона задержки роста тест-объектов составила 13–20 мм, экстрактом – 21–23 мм).
2. Низкомолекулярные соединения из мицелия *T. lixii* (Pat.) ингибируют серин-треониновые протеинкиназы и F₀F₁-АТФ-синтетазы тест-объекта *M. parafortuitum* ATCC 6842. Фракция 5а активна как ингибитор серин-треониновых протеинкиназ. Фракции 3 и 4 активны как ингибиторы F₀F₁-АТФ-синтетазы.
3. Установленный механизм действия выделенных низкомолекулярных метаболитов мицелиального гриба позволяет предположить, что эти соединения могут быть использованы, например, в ветеринарии в качестве селективных ингибиторов для снижения роста и вирулентности определенных групп бактерий и грибов, в составе биопродукции для лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний.

Авторы выражают искреннюю благодарность ст. науч. сотруднику Института биохимии

русской физики им. Н.М. Эмануэля РАН, к.б.н. Анатолию Николаевичу Даниленко за ценные советы, оказавшие существенную помощь при написании настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Druzhinina I., Herrera-Estrella A., Seidl-Seiboth V., et al. *Trichoderma*: the genomics of opportunistic success Nature Reviews // Microbiology. 2011; 9(10):43–56.
2. Harman G.E., Howell C.R., Viterbo A., Chet I., Lorito M. *Trichoderma* species-opportunistic, avirulent plant symbionts // Nature Rev. Microbiol. 2004; 2:43–56.
3. Садыкова В.С., Кураков А.В., Куварина А.Е. и др. Анти-микробная активность грибов рода *Trichoderma* из Средней Сибири // Прикладная биохимия и микробиология. 2015; 51(3):1–9.
4. Daniel J.F., Filho E.R. Peptaibols of *Trichoderma* // Nat. Prod. Rep. 2007; 24:1128–1141.
5. Павловская Н.Е., Гнеушева И.А., Солохина И.Ю., Яковлева И.В. Влияние вторичных метаболитов грибов рода *Trichoderma* на посевные качества семян гороха посевного // Сельскохозяйственная биология. 2012; 3:114–117.
6. Vinale F., Sivasithamparan K., Ghisalberti E.L., Marra R., Woo S.L., Lorito M. *Trichoderma*–plant–pathogen interactions // Soil. Biol. Biochem. 2008; 40:1–10.
7. Chaverri P., Rocha F.B., Jaklitsch W., Gazis R., Degenkolb T., Samuels G.J. Systematics of the *Trichoderma harzianum* species complex and the re-identification of commercial biocontrol strains // Mycologia. 2015; 107(3):558–590.
8. Druzhinina I., Kubicek C. Species Concepts and Biodiversity in *Trichoderma* and *Hypocrea*: From Aggregate Species to Species Clusters? // Journal of Zhejiang University Science. 2005; 6:100–112. <https://doi.org/10.1631/jzus.2005.B0100>.
9. Danilenko V.N., Simonov A.Y., Lakatosh S.A., Kubbutat M.H., Totzke F., Schächtele C., Elizarov S.M., Bekker O.B., Printsevskaya S.S., Luzikov Y.N., Reznikova M.L., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. Search for inhibitors of bacterial and human protein kinases among derivatives of diazepines annelated with maleimide and indole cycles // J. Med. Chem. 2008; 51(24): 7731–7736.
10. Bekker O.B., Sokolov D.N., Luzina O.A., Komarova N.I., Gatilov Y.V., Andreevskaya S.N., et al. Synthesis and activity of (+)- usnic acid and (–)- usnic acid derivatives containing 1,3-thiazole cycle against *Mycobacterium tuberculosis* // Med. Chem. Res. 2015; 24:2926–2934.
11. Захаревич Н.В., Даниленко В.Н. Серин-треониновые протеинкиназы бактерий – потенциальная мишень для регуляции состава микробиоты человека // Вестник РГМУ. 2017; 2:20–28.
12. Danilenko V.N., Osolodkin D.I., Lakatosh S.A., Preobrazhenskaya M.N., Shtil A.A. Bacterial eukaryotic type serine-threonine protein kinases: tools for targeted anti-infective drug design // Curr. Topics Med. Chem. 2011; 11:1352–1369.
13. Kennelly P.J. Protein kinases and protein phosphatases in prokaryotes: a genomic perspective // FEMS Microbiol. Lett. 2002; 206(1): 1–8.
14. Hong S., Pedersen P.L. ATP synthase and the actions of inhibitors utilized to study its roles in human health, disease, and other scientific areas // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2008; 72(4):590–641.

Поступила 7 ноября 2018 г.

BACTERIOSTATIC EFFECT OF LOW MOLECULES COMPOUNDS *TRICHODERMA LIXII* (PAT.)

© Authors, 2019

N.E. Pavlovskaya

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Head of Department of Biotechnology, Oryol State Agrarian University named after N.V. Parakhina

E-mail: ninel.pavlovskaya@yandex.ru

I.A. Gneusheva

Ph.D. (Eng.), Associate Professor, Department of Biotechnology, Oryol State Agrarian University named after N.V. Parakhina

E-mail: obc1-2010@mail.ru

A.V. Lushnikov

Research Scientist, Orel Regional Center for Agricultural Biotechnology Center,

Oryol State Agrarian University named after N.V. Parakhina

E-mail: alex_de-vil@mail.ru

O.A. Markina

Senior Lecturer, Department of Biotechnology, Oryol State Agrarian University named after N.V. Parakhina

E-mail: olya-olga-markina@yandex.ru

Fungi of the genus *Trichoderma* secrete biologically active compounds of various chemical nature with growth-promoting, antimicrobial, cytotoxic and antiprotozoal effects. The study examined the strain *Trichoderma lixii* (Pat.) P. Chaverri (2001), the teleomorph *Trichoderma harzianum*, the data on the antimicrobial activity of the biologically active compounds of which are not available in scientific studies. The strain *Trichoderma lixii* (Pat.) P. Chaverri (2001) has the ability to synthesize low-molecular secondary endometabolites with bacteriostatic activity against conditionally pathogenic and pathogenic microorganisms. After extraction of the 15-day *Trichoderma lixii* (Pat.) Ethylacetate with ethyl acetate and purification of the extract by HPLC, 8 fractions of low molecular weight compounds with m/z 427–578 [M + H⁺] were obtained, corresponding to individual chemicals. The diameter of the zone of inhibition of growth during joint incubation with an ethyl acetate extract of endometabolites from the biomass of mycelium *Trichoderma lixii* (Pat.) Was gram-negative bacteria 21 ± 0.41 mm, gram-positive bacteria 22 ± 0.62 mm. The ability of individual fractions with m/z 427–578 [M + H⁺] was established to exhibit medium and high bacteriostatic activity in relation to Gram-negative (fractions No. 5 – 20 ± 1.24 mm, No. 5a – 19 ± 0.3 mm, No. 5b – 18 ± 1.68 mm) and gram-positive bacteria (fraction No. 5a – 15 ± 1.17 mm, No. 5b – 13 ± 0.61 mm). The greatest bacteriostatic effect is observed in the case of formulation with a total extract (CA = 18.3). With respect to fungi, both the individual fractions and the total extract exhibit weak activity. When exposed to *A. niger* ATCC 64028, delayed lysis of mycelium cells was observed. On the *M. parafortuitum* ATCC 6842 test object, the bacteriostatic effect of the metabolites is due to inhibition of serine-threonine protein kinases (fraction 5a) and F₀F₁-ATP synthetase (fractions 3 and 4). The established mechanism of action of the isolated low-molecular metabolites of the filamentous fungus suggests that these compounds can be used as selective inhibitors to reduce the growth and virulence of certain groups of bacteria and fungi.

Key words: *Trichoderma lixii* (Pat.), Bacteriostatic metabolites, antimicrobial activity, serine-threonine protein kinases, F₀F₁-ATP-synthetase.

For citation: Pavlovskaya N.E., Gneusheva I.A., Lushnikov A.V., Markina O.A. Bacteriostatic effect of low molecular compounds *Trichoderma lixii* (Pat.). Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(2):29–34. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-02-05>

REFERENCES

- Druzhinina I., Herrera-Estrella A., Seidl-Seiboth V., et al. *Trichoderma*: the genomics of opportunistic success Nature Reviews // Microbiology. 2011; 9(10):43–56.
- Harman G.E., Howell C.R., Viterbo A., Chet I., Lorito M. *Trichoderma* species-opportunistic, avirulent plant symbionts // Nature Rev. Microbiol. 2004; 2:43–56.
- Sadykova V.S., Kurakov A.V., Kuvarina A.E. i dr. Antimikrobnaya aktivnost' gribov roda *Trichoderma* iz Srednej Sibiri // Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya. 2015; 51(3):1–9.
- Daniel J.F., Filho E.R. Peptaibols of *Trichoderma* // Nat. Prod. Rep. 2007; 24:1128–1141.
- Pavlovskaya N.E., Gneusheva I.A., Solohina I.YU., Yakovleva I.V. Vliyanie vtorichnykh metabolitov gribov roda *Trichoderma* na posevnye kachestva semyan goroha posevnogo // Sel'skhozhyajstvennaya biologiya. 2012; 3:114–117.
- Vinale F., Sivasithamparam K., Ghisalberti E.L., Marra R., Woo S.L., Lorito M. *Trichoderma*-plant-pathogen interactions // Soil. Biol. Biochem. 2008; 40:1–10.
- Chaverri P., Rocha F.B., Jaklitsch W., Gaziz R., Degenkolb T., Samuels G.J. Systematics of the *Trichoderma harzianum* species complex and the re-identification of commercial biocontrol strains // Mycologia. 2015; 107(3):558–590.
- Druzhinina I., Kubicek C. Species Concepts and Biodiversity in *Trichoderma* and *Hypocrea*: From Aggregate Species to Species Clusters? // Journal of Zhejiang University Science. 2005; 6:100–112. <https://doi.org/10.1631/jzus.2005.B0100>.
- Danilenko V.N., Simonov A.Y., Lakatosh S.A., Kubbutat M.H., Totzke F., Schächtele C., Elizarov S.M., Bekker O.B., Printsevskaya S.S., Luzikov Y.N., Reznikova M.L., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. Search for inhibitors of bacterial and human protein kinases among derivatives of diazepines annelated with maleimide and indole cycles // J. Med. Chem. 2008; 51(24): 7731–7736.
- Bekker O.B., Sokolov D.N., Luzina O.A., Komarova N.I., Gatilov Y.V., Andreevskaya S.N., et al. Synthesis and activity of (+)- usnic acid and (–)- usnic acid derivatives containing 1,3-thiazole cycle against *Mycobacterium tuberculosis* // Med. Chem. Res. 2015; 24:2926–2934.
- Zaharevich N.V., Danilenko V.N. Serin-treoninovyje proteinkinazy bakterij – potencial'naya mishaen' dlya regulyacii sostava mikrobioty cheloveka // Vestnik RGMU. 2017; 2:20–28.
- Danilenko V.N., Osolodkin D.I., Lakatosh S.A., Preobrazhenskaya M.N., Shtil A.A. Bacterial eukaryotic type serine-threonine protein kinases: tools for targeted anti-infective drug design // Curr. Topics Med. Chem. 2011; 11:1352–1369.
- Kennelly P.J. Protein kinases and protein phosphatases in prokaryotes: a genomic perspective // FEMS Microbiol. Lett. 2002; 206(1): 1–8.
- Hong S., Pedersen P.L. ATP synthase and the actions of inhibitors utilized to study its roles in human health, disease, and other scientific areas // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2008; 72(4):590–641.